

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : [thesebum@ujf-grenoble.fr](mailto:thesebum@ujf-grenoble.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2012

N°

Etude de prévalence de la carence en vitamine D  
chez des sujets adultes sains de 18 à 50 ans en  
Haute Savoie

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT  
EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Annabelle REYNAUD FORAY

Née le 21 février 1982

A Romans sur Isère (26)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble\*  
Le 27 novembre 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur Robert JUVIN

Membres :

Monsieur le Professeur Olivier CHABRE,

Monsieur le Professeur Philippe GAUDIN,

Madame le Docteur Irène MONTEIRO, directeur de thèse.

*\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

**Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier  
2011-2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie

PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

**Professeur des Universités - Praticien Hospitalier**  
**2011-2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophtalmologie
CHIROSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique

DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGEANT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carminé	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectieuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

# RESUME :

**Introduction :** La vitamine D a des implications tant sur le plan osseux que sur le plan extra osseux. La carence ou l'insuffisance en vitamine D a de nombreuses conséquences dans plusieurs pathologies. Il est donc important d'en connaître la prévalence.

**Objectifs :** Evaluer l'état de carence ou d'insuffisance en vitamine D chez des sujets sains de 18 à 50 ans en Haute Savoie.

**Méthodologie :** Une étude de prévalence de l'insuffisance ou de la carence en vitamine D chez des sujets de 18 à 50 ans, donneurs de sang à l'Etablissement Français du Sang (EFS) de Metz Tassy en Haute Savoie, ayant rempli un questionnaire sur les principaux facteurs de risque ou protecteurs de carence et les symptômes éventuels de cette carence.

**Résultats :** Une prévalence de l'insuffisance en vitamine D ( $<30\text{ng/ml}$ ) élevée : 86,9%. Pas de carence ( $<10\text{ng/ml}$ ) chez les sujets étudiés. On retrouve des facteurs de risque chez plusieurs patients et quelques symptômes de l'insuffisance en vitamine D. Et malgré la présence de facteurs protecteurs ceux-ci ne suffisent souvent pas.

**Conclusion :** Existe-t-il un intérêt à un dépistage et à une supplémentation de la carence ou de l'insuffisance en vitamine D chez l'adulte sain dans la prévention de nombreuses pathologies? Une évaluation plus large de cette population tant sur le plan de la prévalence que sur les bénéfices à court et à long terme d'une supplémentation en vitamine D serait nécessaire pour établir la meilleure prise en charge par le Médecin Généraliste.

**Mots clés :** Prévalence, insuffisance, carence en vitamine D, sujets sains, 18 à 50 ans, dépistage, prévention, supplémentation.



Prevalence study of vitamin D deficiency or insufficiency in adult normal population of 18 to 50 years in Haute Savoie.

## **ABSTRACT :**

**Introduction :** Vitamin D has implications in bone tissue and other tissues. Vitamin D deficiency or insufficiency has a lot of consequences in most pathology. It's so important to know the prevalence.

**Background :** Evaluate vitamin D deficiency or insufficiency in healthy subjects of 18 to 50 years in Haute Savoie.

**Methods :** Prevalence study of vitamin D deficiency or insufficiency in subjects 18 to 50 years, blood donors in EFS of Metz Tussy in Haute Savoie, with questioner on principal risk or protective factors of deficiency and eventual symptoms of this deficiency.

**Results :** Prevalence of vitamin D insufficiency (<30ng/ml) is high: 86, 9 %. There is not deficiency (<10ng/ml) in vitamin D. We find some risk factors in most subjects and some symptoms of vitamin D deficiency. Despite the presence of protective factors, they don't be enough.

**Conclusion :** Is there an interest in screening and in a supplementation of deficiency or insufficiency in vitamin D in healthy adults in the prevention of many diseases ? A wider assessment of that population of both the prevalence and the benefits in the short and in the long term of supplementation in vitamin D would be necessary to determine the best medical care.

**Keywords :** Prevalence, vitamin D insufficiency, deficiency, healthy subjects, 18 to 50 years, screening, prevention, supplementation.

# REMERCIEMENTS

A Messieurs et Madame les membres du jury.

A Monsieur le Professeur JUVIN d'accepter de présider ma thèse.

A Monsieur le Professeur CHABRE, et Monsieur le Professeur GAUDIN,  
d'accepter d'être membres du jury.

A Madame le Docteur Irène MONTEIRO,  
d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse,  
pour sa motivation, sa disponibilité et ses nombreux conseils et relectures.

A Monsieur le Docteur Gaspard BEAUNE pour son aide dans la réalisation  
des dosages biologiques et ses références bibliographiques.

Aux Docteurs CUSIN, ZITOUN et CAPUTO, pour leur participation à  
l'inclusion des sujets de l'étude.

A Monsieur le Docteur Jérôme JUND pour son aide précieuse en analyse  
statistique.

A ceux qui ont, de près ou loin, aidé ou participé à l'élaboration de cette  
thèse.

A ma famille,  
mes parents, pour leur Amour et leur soutien tout au long de ces années.

A mon mari Jean-Marie et mon fils Oscar qui font de mon quotidien une joie  
et une motivation permanente.

A mes amis,  
pour votre présence et votre Amitié.

A Danièle et Pauline en souvenir de nos après midi studieux et ces bons  
moments de partage.

# SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	12
2. VITAMINE D : GENERALITES .....	14
2.1 Métabolisme : .....	14
2.1.1 Vitamine D2 et D3 :.....	14
2.1.2 Formation du métabolite actif de la vitamine D : .....	15
2.1.3 Maintien de l'homéostasie phosphocalcique : .....	15
2.1.4 La Vitamine D : une hormone : .....	17
2.2 Valeurs normales :.....	17
2.2.1 Que mesure t'on ? .....	17
2.2.2 Quelles sont les valeurs normales ?.....	18
2.2.3 Limites des mesures : .....	20
2.3 Substitution de l'insuffisance et de la carence en vitamine D : .....	20
3. MATERIEL ET METHODE : .....	23
3.1 Objectif de l'étude :.....	23
3.2 Type d'étude :.....	23
3.3 Population étudiée : .....	24
3.4 Dosages biologiques :.....	26
4. RESULTATS : .....	29
4.1 Caractéristiques de la population étudiée :.....	29
4.2 Statut vitaminique de la population : .....	30
4.3 Statut vitaminique en fonction des principaux facteurs de risque ou protecteurs :.....	32
4.4 Manifestations organiques et statut vitaminique :.....	35
5. DISCUSSION : .....	37
5.1 Prévalence de l'insuffisance en vitamine D et conditions de l'étude :.....	37
5.2 Conséquences de la carence en vitamine D : Effets osseux.....	44
5.3 Effets extra osseux :.....	46
5.4 Biais éventuels de notre étude :.....	52
6. CONCLUSION :.....	54
7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	58
8. ANNEXES .....	64
9. SERMENT D'HIPPOCRATE.....	71

# 1. INTRODUCTION

L'importance de la vitamine D dans le métabolisme osseux est bien connue depuis longtemps, mais de nombreuses publications plus récentes montrent un rôle protecteur extra osseux de la vitamine D dans de multiples pathologies. La supplémentation de l'insuffisance ou de la carence en vitamine D chez les enfants et les patients ostéoporotiques de plus de 50 ans est habituelle mais il n'y a pas de recommandation pour une supplémentation de l'insuffisance et de la carence en vitamine D chez l'adulte sain. On peut se demander s'il existe un intérêt préventif de cette supplémentation dans cette population non seulement dans la prévention de l'ostéoporose mais aussi dans un rôle protecteur concernant l'évolution d'autres pathologies.

Comme dans de nombreuses études évaluant la prévalence de la carence en vitamine D, j'ai découvert, au cours d'un stage d'internat dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier de la Région d'Annecy, qu'en dosant assez systématiquement la vitamine D chez de nombreux patients adultes de moins de 50 ans et sans problème majeur de santé, que ces patients présentaient une insuffisance ou même une carence en vitamine D. Hors il n'y a pas de consensus sur le dosage de la vitamine D et la supplémentation de l'insuffisance en vitamine D dans cette population. Il m'est alors apparu

intéressant de faire une étude de prévalence sur l'insuffisance et la carence en vitamine D chez des sujets adultes sains de 18 à 50 ans en Haute Savoie.

Cette étude se veut une base de réflexion quant à l'intérêt du dosage et de la supplémentation de l'insuffisance ou de la carence en vitamine D par le médecin généraliste dans cette population.

Nous verrons pourquoi cette supplémentation serait intéressante y compris chez ces sujets. Considérant les conséquences de la carence en vitamine D et leur coût sur le plan mondial, les recherches à ce sujet sont indispensables.

## 2. VITAMINE D : GENERALITES

### 2.1 Métabolisme :

#### 2.1.1 Vitamine D2 et D3 :

En parlant de vitamine D, il faut différencier la vitamine D2 ou ergocalciférol et la vitamine D3 ou cholécalciférol.

La vitamine D3 est d'origine animale ou humaine. Elle est synthétisée dans l'épiderme sous l'action des rayons ultraviolets à partir d'un précurseur, le 7-dehydrocholesterol, qui est alors transformé en pré vitamine D3 puis en vitamine D3 sous l'action de la chaleur. <sup>[1], [2]</sup>

On la retrouve dans certains aliments consommés par l'homme mais à dose infime : jaune d'œuf, foie, abats, lait enrichi, margarine, beurre, charcuterie, girolles. Et à des concentrations plus importantes dans les poissons de mer « gras » (morue, flétan, saumon.)

*Cf annexe 1 : liste aliments riche en vitamine D*

La vitamine D2 est d'origine fongique, forme peu présente dans la nature. Retrouvée chez l'homme par l'alimentation ou la supplémentation médicamenteuse. <sup>[3]</sup>

### **2.1.2 Formation du métabolite actif de la vitamine D :**

La vitamine D d'origine cutanée est transportée dans le sang par la DBP (vitamin D Binding Protein : protéine porteuse) et la vitamine D d'origine alimentaire est absorbée par l'intestin grêle avec les sels biliaires puis transportée par la DBP, ces 2 vitamines sont acheminées jusqu'au foie où elles sont hydroxylées en 25 hydroxyvitamine D, le calcidiol, forme biologiquement inactive, puis au rein pour une deuxième hydroxylation en 1.25(OH)<sub>2</sub> vitamine D, calcitriol, forme biologiquement active. <sup>[5]</sup>

### **2.1.3 Maintien de l'homéostasie phosphocalcique :**

La première hydroxylation n'est pas rétrocontrôlée par les concentrations de vitamine D. Mais la deuxième hydroxylation est contrôlée et stimulée par la parathormone (PTH), l'hypophosphatémie et les carences en calcium.

Le rôle principal du calcitriol est de réguler le métabolisme phosphocalcique et l'homéostasie calcique.

Au niveau intestinal, il maintient les taux de calcium physiologiques en augmentant l'absorption intestinale de calcium. Il existe une relation étroite entre les concentrations de vitamine D sérique et l'absorption de calcium.

L'absorption de calcium est optimale pour un taux de vitamine D supérieur à 32ng/ml.

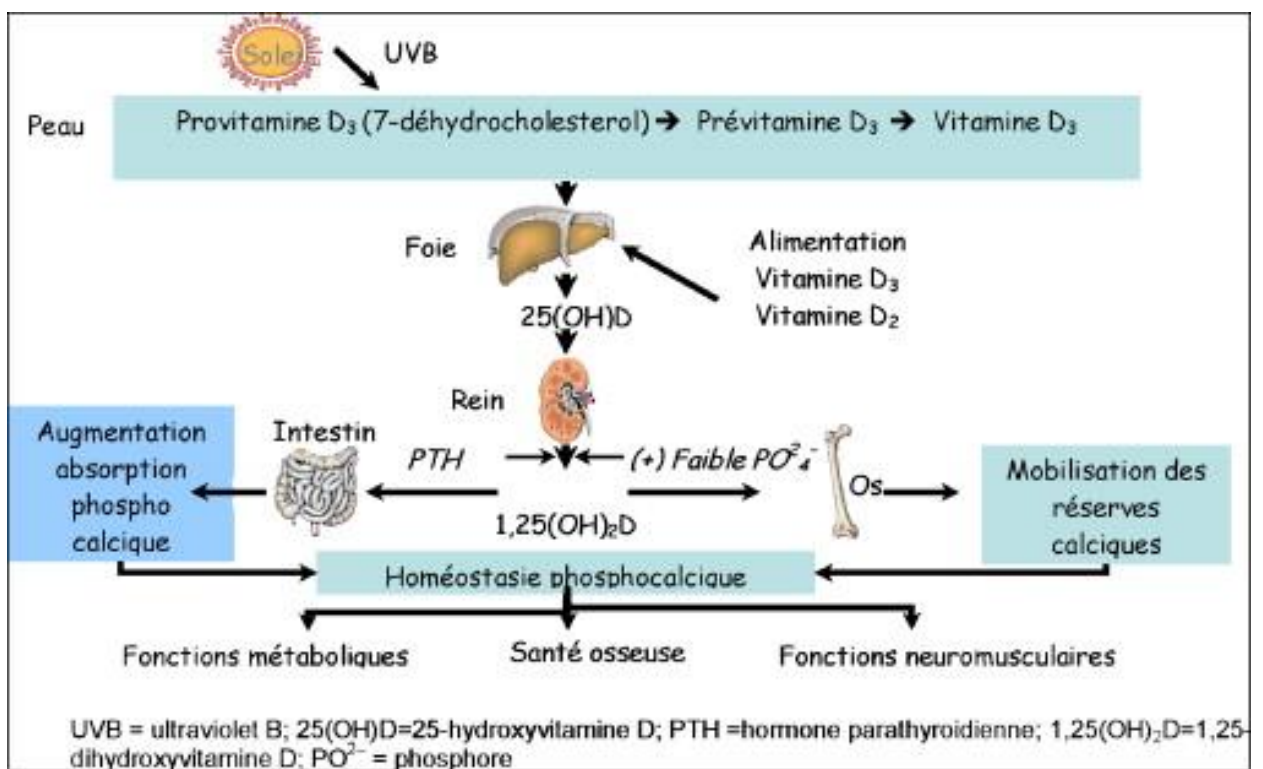


Au niveau osseux, en agissant directement sur l'os via l'action du récepteur à la vitamine D (VDR) situé dans les ostéoblastes, le calcitriol augmente l'ostéogenèse en favorisant ainsi la libération de calcium et du phosphore par les ostéoclastes.

En cas d'apports insuffisants en calcium, la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D et la PTH augmentent la mobilisation du calcium par le squelette.

Au niveau rénal, le calcitriol entraîne une réabsorption du calcium et diminue l'excrétion du phosphore.<sup>[4]</sup>

Au niveau musculaire, le VDR est présent dans les cellules musculaires ainsi le calcitriol peut avoir une action d'augmentation de la surface des fibres musculaires de type 2 et un effet d'augmentation de la disponibilité du calcium cytosolique.

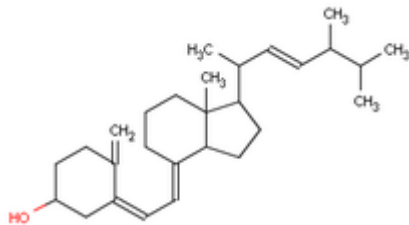


[6]

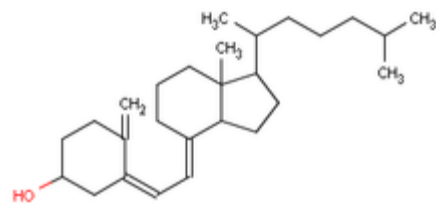
### 2.1.4 La Vitamine D : une hormone :

La vitamine D est considérée comme une hormone stéroïde.

Premièrement, cette considération provient de sa structure ayant un noyau commun avec les hormones stéroïdes.



*Structure de la Vitamine D2*



*Structure de la vitamine D3* <sup>[4]</sup>

Deuxièmement, la 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D agit au niveau des tissus cibles en se liant à un récepteur spécifique, le récepteur à la vitamine D (VDR) qui présente les caractéristiques de récepteurs nucléaires aux hormones stéroïdes. Une fois lié à son récepteur, ce complexe pénètre dans le noyau et induit la synthèse d'un mARN. <sup>[7]</sup>

## 2.2 Valeurs normales :

### 2.2.1 Que mesure t'on ?

Tout d'abord, il faut préciser que c'est le taux de 25(OH) vitamine D qui est l'élément dosé au laboratoire, il représente les stocks de vitamine D dans l'organisme.

En effet le taux de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D peut être élevé alors que les réserves en vitamine D sont faibles. En effet, l'augmentation de la PTH en situation de faible absorption calcique intestinale, lors de l'hypovitaminose D, est responsable de l'activation de la 1-alpha-hydroxylase rénale et donc augmente la concentration de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D. Donc même si elle est la forme active de la vitamine D ce n'est pas l'élément à mesurer. <sup>[5]</sup>

Le dosage de 25(OH) vitamine D est facile à pratiquer et est disponible dans de nombreux laboratoires. Son coût aujourd'hui en France est de 21,6 Euros. Pour éviter sa sous évaluation, il faut toutefois préciser sur la demande : dosage de 25(OH) vitamine (D<sub>2</sub>+D<sub>3</sub>).

### **2.2.2 Quelles sont les valeurs normales ?**

Une fois l'élément dosé défini il faut en préciser les valeurs « normales ».

Plusieurs approches ont été utilisées pour définir l'insuffisance en vitamine D :

- On peut définir l'insuffisance en vitamine D par le seuil au dessous duquel il existe une hyperparathyroïdie secondaire <sup>[8]</sup> c'est à dire au dessous duquel on note une augmentation de la PTH en réponse à l'insuffisance. Bischoff et al. <sup>[9]</sup> et Chapuy et al. ont proposé des seuils à 30 ng/ml (75 et 78nmol/L), en dessous desquels la parathormone commencerait à augmenter sans que l'on connaisse exactement l'impact sur l'os des sujets jeunes.

- Ou bien on peut définir l'insuffisance en vitamine D par des concentrations en 25OH vitamine D pour lesquelles l'absorption intestinale de calcium est optimale <sup>[10]</sup>.
- Ou via des études de la relation entre concentration en 25OH vitamine D et les effets cliniques osseux et extra osseux <sup>[9]</sup> et par son association statistique à d'autres maladies.

Selon la littérature, plusieurs stades d'hypovitaminose D sont définis. La plupart des études sur les conséquences osseuses de l'hypovitaminose D ont été réalisées sur des personnes âgées voire très âgées, dont la physiologie est très différente de celle de la personne adulte. <sup>[9]</sup>

Six experts internationaux se sont réunis en 2005 pour redéfinir l'insuffisance vitaminique D par une concentration de 25(OH) vitamine D inférieure à 30ng/ml. D'autres comités d'experts ont suivi et prônent tous une valeur seuil de 25(OH) vitamine D de 30ng/ml (ou 75nmol/l). La carence en vitamine D est définie par une concentration en 25 OH vitamine D <10ng/ml (25mmol/l).

[9] [11]

	Taux de 25-(OH)-vitamine D	
	ng/mL	nmol/L
Carence vitaminique D	< 10	< 25
Insuffisance vitaminique D	10 à < 30	25 à < 75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Possible intoxication vitaminique D	> 150	> 375

L'équation d'équivalence est :  $a \text{ [ng/ml]} \times 2,496 = b \text{ [nmol/l]}$

### **2.2.3 Limites des mesures :**

Il faut préciser que les techniques de mesure de la vitamine D varient entre elles et entre les laboratoires.

Par ailleurs, il existe de nombreux facteurs faisant varier la concentration de 25(OH) vitamine D, il est donc difficile d'établir une population de référence représentative de la population générale.

## **2.3 Substitution de l'insuffisance et de la carence en vitamine D :**

La supplémentation orale serait le seul moyen vraiment efficace pour remédier à l'étendue de la carence en vitamine D.

Aux USA, de nombreux produits alimentaires sont enrichis en vitamine D. Mais cet apport reste parfois insuffisant.

Les apports alimentaires sont de l'ordre de 100 UI/j (2,5µg) en France. Alors que les apports quotidiens conseillés sont de 800 à 1000 UI par jour. <sup>[11]</sup>

Une unité de vitamine D équivaut à 0,025µg.

Le moyen le plus approprié serait de corriger la carence par un apport médicamenteux. Ce traitement est simple, peu coûteux (1 ampoule de 100 000 UI de cholecalciferol coûte environ 1,80 euro en France), bien toléré et efficace.

L'usage de la vitamine D3 est plus approprié puisque la vitamine D2 est 3 à 4 fois moins efficace que la vitamine D3 pour corriger les insuffisances lorsqu'on utilise des doses espacées. Une étude récente <sup>[12]</sup> a montré que la vitamine D2 était aussi efficace que la vitamine D3 lorsqu'on utilise des doses journalières.

Selon Benhamou, <sup>[13]</sup> les recommandations sont une supplémentation en vitamine D systématique chez les personnes souffrant d'ostéoporose, celles à autonomie réduite ou vivant en institution, voire même chez tous les sujets de plus de 70 ans.

Il faut rappeler qu'il n'existe aucun consensus mondial sur les modalités d'une supplémentation en vitamine D à titre préventif <sup>[14]</sup>. Ceci pourrait expliquer une trop rare supplémentation en vitamine D.

#### Correction d'une insuffisance :

Souberbielle et coll. <sup>[15]</sup> ont proposé de donner 100 000 UI de vitamine D3 toutes les 2 semaines pendant 2 mois si la concentration de 25OH vitamine D est égale ou inférieure à 10 ng/ml,

pendant 6 semaines si la concentration est comprise entre 11 et 20 ng/ml  
et pendant 4 semaines si elle est comprise entre 21 ng/ml et 30 ng/ml.

Afin de vérifier que la supplémentation a permis d'atteindre un taux de 25(OH) vitamine D supérieur ou égal à 30ng/ml il est recommandé de contrôler ce taux 3 mois après la fin du traitement d'attaque.

En cas de traitement par vitamine D2, il faut bien s'assurer que le dosage de 25 OH vitamine D utilisé mesure les 25 OH vitamine D2 et D3.

#### Maintien d'un statut vitaminique D optimal :

Pour maintenir la concentration optimale en 25OH vitamine D (>30 ng/ml ou 75 nmol/l), il faut administrer une dose de vitamine D journalière de 800 à 1200 UI ou par ampoule de 100 000 UI tous les 3 mois.<sup>[16]</sup>

*Cf annexe 2 : spécialités pharmaceutiques contenant de la vitamine D*

### 3. MATERIEL ET METHODE :

#### 3.1 Objectif de l'étude :

- Objectif principal : L'objectif principal de l'étude est d'estimer la prévalence de l'insuffisance ou de la carence en vitamine D chez des sujets sains de 18 à 50 ans en Haute Savoie.
- Objectif secondaire : L'objectif secondaire est de rechercher les facteurs de risque ou protecteurs de la carence ou de l'insuffisance dans cette population et les éventuels symptômes de cette carence ou insuffisance.

#### 3.2 Type d'étude :

Il s'agit d'une enquête de prévalence monocentrique réalisée en Haute Savoie auprès des donneurs de sang de l'Etablissement Français du Sang (EFS) de Metz Tassy de mars à mai 2012. Il s'agit d'une étude descriptive du statut en vitamine D d'un échantillon de 122 sujets sains âgés de 18 à 50 ans.



### 3.3 Population étudiée :

- Population cible :

La population cible de l'étude est les sujets de 18 à 50 ans, en Haute Savoie, ne présentant pas de problèmes majeurs de santé interférant avec le métabolisme de la vitamine D.

L'échantillon idéal serait de prendre tous les sujets rencontrés dans la rue mais l'étude ne serait pas réalisable éthiquement et matériellement. Donc l'échantillon est réalisé avec une population disponible rapidement et facilement et en bonne santé c'est-à-dire les donneurs de sang de l'EFS de Mets Tussy en Haute Savoie.

- Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion étaient tous les donneurs de sang de l'EFS de Metz Tussy, de 18 à 50 ans, sans problème majeur de santé.

Le critère *sine qua non* de l'inclusion à l'étude était leur accord au prélèvement et au remplissage du questionnaire lors de leur don à l'EFS.

Les échantillons étaient anonymisés par l'EFS puis transmis au laboratoire du centre hospitalier de la région d'Annecy pour dosage le jour même. La population devait être également répartie avec 50% de femmes et 50%

d'hommes. Nous avons aussi divisé cette population en 3 tranches d'âge : 18 à 30 ans, 31 à 40 ans et 41 à 50 ans.

Chaque donneur a répondu à un questionnaire sur les principaux facteurs de risque ou protecteurs d'insuffisance en vitamine D et les éventuels « symptômes » de cette insuffisance.

*cf annexe 3 : questionnaire destiné aux donneurs*

- Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion de l'étude étaient toutes les pathologies chroniques responsables d'hypovitaminose ou les traitements interférant avec le métabolisme de la vitamine D.

Il s'agit de :

- L'insuffisance rénale chronique
- Malabsorption (Maladie cœliaque, Crohn, Whipple)
- Insuffisance hépatique
- Syndrome néphrotique
- Hyperparathyroïdie primaire
- Hyperthyroïdie
- Granulomatoses, sarcoïdose, tuberculose, quelques lymphomes ;
- Tumeurs osseuses

Les critères d'exclusion étaient également ceux de l'EFS. Ces critères étaient tous les états de santé excluant les volontaires au don du sang : la femme enceinte ou l'allaitement, les maladies graves en cours : toute pathologie chronique ou active ou nécessitant un traitement médicamenteux telle que malignité, insuffisance rénale, diabète, l'anorexie ou un poids inférieur à 50 kg, trouble de l'hémostase, les antécédents de transfusion. (*cf annexe 4 : liste critères d'exclusion EFS*).

L'EFS exclue donc d'emblée une certaine population qui aurait pu être inclus dans l'étude.

Nous avons cherché par le questionnaire des états de santé qui pouvaient modifier le métabolisme de la vitamine D tels que les brûlures et la chirurgie bariatrique type By-pass, mais sans exclure ces patients.

### **3.4 Dosages biologiques :**

Tous les dosages ont été réalisés par le laboratoire du Centre Hospitalier de la Région d'Annecy (CHRA) à partir du sérum des donneurs, prélevé sur tube sec. L'élément dosé était la 25 (OH) vitamine D (D2+D3).

Les analyses étaient réalisées le jour même du prélèvement.

Le dosage sérique de la vitamine D était fondé sur le principe de la chimiluminescence.

La technique permet de doser les formes D2 et D 3. L'appareil de dosage et les réactifs étaient ceux de la société Abbott Laboratories, l'automate utilisé a été l'analyseur *Architect i Systems*.

Le seuil de détection des valeurs basses était à 10ng/ml, l'intervalle de mesure du dosage étant de 8 à 160ng/ml. La reproductibilité du test utilisé était de <10% (% CV totale)

#### Seuils utilisés :

Le laboratoire du CHRA utilise (quels que soient l'époque de l'année et le sexe) les seuils de :

- carence : concentration sérique  $\leq 10$  ng/ml ;
- insuffisance : concentration sérique comprise entre 10 et 30 ng/ml ;
- Valeur normale : concentration sérique supérieure à 30 ng/ml.

#### Analyse de données :

Les données étaient recueillies puis saisies sur le logiciel Excel.

Les variables qualitatives sont exprimées à l'aide de leurs fréquences et pourcentages valides et sont comparées l'aide du test du Chi2 ou du test exact de Fisher.

Les variables quantitatives sont exprimées à l'aide de leurs moyennes et écart-types. Leurs moyennes sont comparées à l'aide d'une analyse de variance

(ANOVA).

Le seuil de significativité est fixé à 5 %.

## 4. RESULTATS :

### 4.1 Caractéristiques de la population étudiée :

Durant la période de mars à mai 2012, 122 sujets adultes sains de 18 à 50 ans, donneurs de sang à l'EFS de Metz Tessa, en Haute Savoie, ont été inclus dans l'étude. Au total il y a 62 femmes (50,8 %), 60 hommes (49,2 %).

L'âge moyen de la population était de 35,6 ans, avec un écart-type de 8,9 ans.

L'âge minimum des sujets est de 19 ans et l'âge maximum de 50 ans.

Les sujets étaient répartis en trois sous groupe en fonction de leur âge :

- Un groupe de sujets de 18 à 30 ans composé de 20 femmes (24,4%) et de 16 hommes (19,5%).
- Un autre groupe d'âge de 31 à 40 ans comprenant 21 femmes (25,6%) et 21 hommes (25,6%).
- Un dernier groupe de 41 à 50 ans avec 21 femmes (25,6%) et 23 hommes (28%).

Presque tous les sujets ayant été inclus dans l'étude sont résidents de la Haute Savoie (116 soit 95 %). Un réside en Savoie, 1 réside dans la Sarthe (72), 1 dans le Rhône, 2 en Isère et 1 en Haute Garonne (31).

Tableau 1 : Population étudiée

Population	Nombre de Femmes	Hommes	Total
18 à 30 ans	20	16	36
31 à 40 ans	21	21	42
41 à 50 ans	21	23	44
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>60</b>	<b>122</b>

## 4.2 Statut vitaminique de la population :

Dans notre étude, la concentration moyenne de 25OHvitamine D était de 23,3ng/ml.

On retrouve des extrêmes de résultats de vitamine D allant de 10,4ng/ml à 84,2ng/ml.

Au total, 106 sujets de 18 à 50 ans (86,9%) ayant participé à l'étude présentent une insuffisance en vitamine D.

Selon les sexes : la concentration en 25OH vitamine D était en moyenne de 23,5ng/ml pour les femmes et de 23,05ng/ml pour les hommes.

On retrouve 52 femmes avec une insuffisance en vitamine D (83,8% des femmes) et 54 hommes (90% des hommes).

Par contre, il n'y a aucun résultat <10ng/ml c'est à dire aucune carence en vitamine D.

En étudiant par groupe d'âge :

- Pour les sujets de 18 à 30 ans, on retrouve 30 sujets (83,3%) en insuffisance en vitamine D dont 13 hommes (81,3%) et 17 femmes (85%).
- Pour les sujets de 31 à 40 ans, 37 patients (88,1 %) présentent une insuffisance en vitamine D dont 19 hommes (90 ,5%) et 18 femmes (85,7%).
- Pour les sujets de 41 à 50 ans, 39 sujets (88,6 %) sont en insuffisance en vitamine D dont 22 hommes (95,7%) et 17 femmes (81%).

Tableau 2 : *Données générales*

Données cliniques/sous groupes			Nombre total de sujets	Patients insuffisants (%)	Patients non carencés (%)
Données générales	Nombre		122	106 (86,9%)	16 (13,1%)
	Age (en années)	Moyenne	35,6	35,9	33,7
		Extrêmes	19 - 50	19 - 49	19 - 50
Sexe	Hommes		60	54 (90%)	6 (10%)
	Femmes		62	52 (83,8%)	10 (16,2%)
Age (en années)	Tous sujets	18-30 ans	36	30 (83,3%)	6 (16,7%)
		31-40 ans	42	37 (88,1 %)	5 (11,9%)
		41-50 ans	44	39 (88,6 %)	5 (11,4%)
	Femmes	18-30 ans	20	17 (85%)	3(15%)
		31-40 ans	21	18 (85,7%)	3 (14,3%)
		41-50 ans	21	17 (81%)	4 (19%)
	Hommes	18-30 ans	16	13 (81,3%)	3 (18,7%)
		31-40 ans	21	19 (90 ,5%)	2 (9,5%)
		41-50 ans	23	22 (95,7%)	1 (4,3%)
Vitaminémie D (ng/ml)	Moyenne	Totale	23,3 ng/ml	21,23 ng/ml	36,95 ng/ml
		Femmes	23,5 ng/ml	21,65 ng/ml	33,32 ng/ml
		Hommes	23,05 ng/ml	20,8 ng/ml	43 ng/ml
	Valeurs extrêmes		10,4 - 84,2 ng/ml	10,4 - 29,8 ng/ml	30,3 - 84,2 ng/ml



### 4.3 Statut vitaminique en fonction des principaux facteurs de risque ou protecteurs :

- Insuffisance en vitamine D et Indice de Masse Corporelle (IMC) : Dans notre échantillon d'adultes de 18 à 50 ans, 7 sujets (5,7% des sujets de l'étude) sont obèses c'est-à-dire avec un  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$  dont 5 hommes et 2 femmes et 37 sont en surpoids c'est-à-dire avec un IMC entre 25 et  $30 \text{ kg/m}^2$ .

Les 7 sujets obèses présentent une insuffisance en vitamine D c'est-à-dire 100% des sujets obèses.

Parmi les sujets en surpoids 32 (26,2%) présentent une insuffisance en vitamine D dont 19 hommes (15,6%) et 13 femmes (10,6%).

Toutefois, en raison du faible effectif de cet échantillon, les résultats ne sont pas significatifs, ( $p = 0,569$ ).

Chez les sujets obèses, les résultats en vitamine D vont de 13,3 à  $20,5 \text{ ng/ml}$ .

Chez les sujets en surpoids, les taux de vitamine D vont de 14 à  $36,7 \text{ ng/ml}$ .

- Insuffisance et couleur de peau : Tous les sujets de l'étude ont la peau claire, les 106 sujets en insuffisance ont donc la peau claire.
- Insuffisance et vêtements couvrants : 2 sujets portent des vêtements couvrants et sont tous 2 carencés (1,6%). Les résultats de 25 OH vitamine D sont de 14,4 et  $19,8 \text{ ng/ml}$ . Les résultats ne sont pas significatifs ( $p = 0,580$ ).

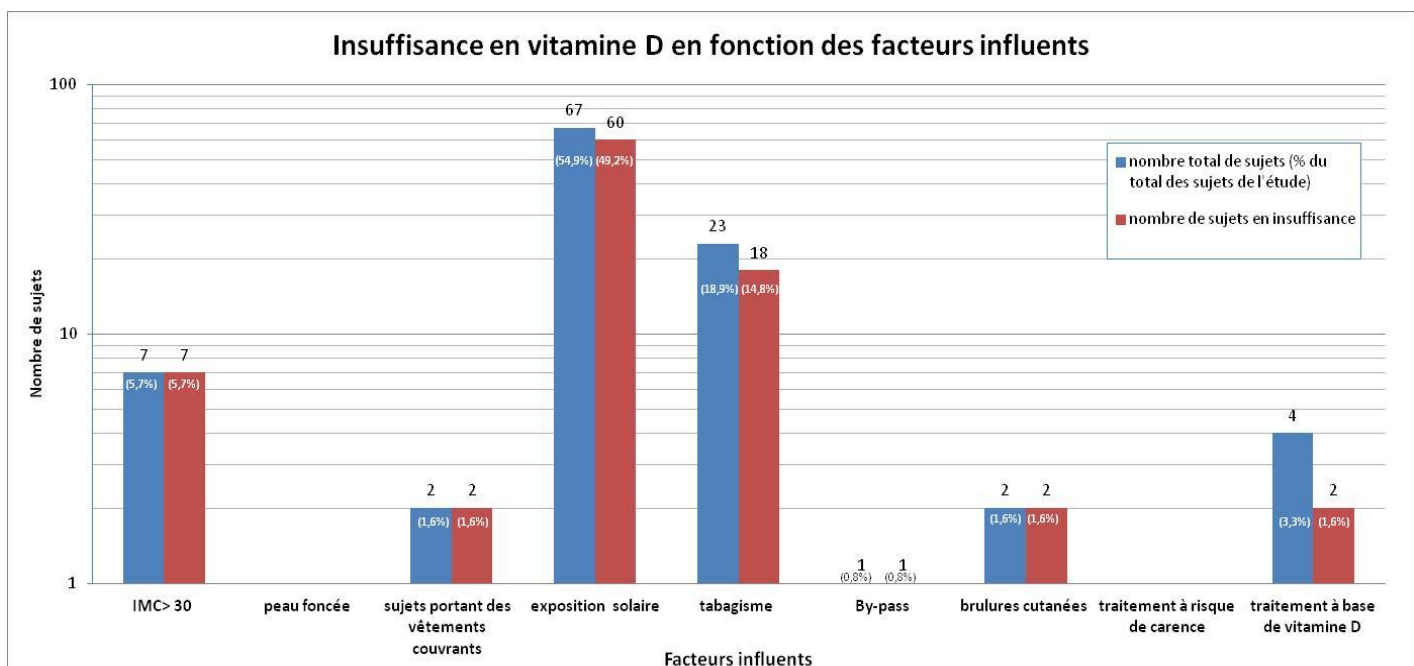
- Insuffisance et exposition solaire: 67 sujets (54,9%) disent s'exposer régulièrement au soleil, parmi eux 60 (49,2%) sont malgré tout en insuffisance en vitamine D (soit 89,6% des sujets s'exposant) dont 34 hommes et 26 femmes. Les résultats ne sont pas significatifs ( $p = 0,335$ ).
- Insuffisance et tabagisme : 23 sujets sont fumeurs (18,9%), 18 présentent une insuffisance en vitamine D (soit 78,3% des fumeurs) Les résultats ne sont pas significatifs ( $p = 0,174$ ).
- Insuffisance et By-pass : 1 personne (0,8%) présente un By-pass, et est en insuffisance en vitamine D, son IMC est de  $23,3\text{kg/m}^2$ . Le résultat du dosage de vitamine D est de  $21,9\text{ng/ml}$ . Les résultats ne sont pas significatifs ( $p=0,696$ ).
- Insuffisance et brûlures cutanées : 2 sujets présentent des brûlures et sont insuffisants en vitamine D (1,6%) avec des résultats de  $19,8\text{ng/ml}$  et de  $21,9\text{ng/ml}$  (personne présentant également le by-pass). Les résultats ne sont pas significatifs ( $p = 0,580$ ).
- Insuffisance et traitement à risque de carence : aucun des 122 sujets ne prenaient de traitement à risque de carence en vitamine D (glucocorticoïdes, anticonvulsivant, ...)

- Insuffisance et traitement à base de vitamine D : Parmi les 122 sujets, 4 (3,3%) prennent un traitement à base de vitamine D : 2 (1,6%) sont tout de même en insuffisance en vitamine D. Les dosages retrouvent des taux de vitamine D de 26,6 à 84,2ng/ml. Le 2ème taux insuffisant est de 26,7ng/ml. Les résultats sont significatifs ( $p < 0,05$ )

Une femme a eu une ampoule d'Uvedose® 2 jours avant le dosage, elle présente un taux de vitamine D de 36,4ng/ml.

Une autre femme a eu une ampoule d'Uvedose® en décembre 2011 puis janvier et mars 2012 mais présente toujours une insuffisance en vitamine D avec un taux de 25OH vitamine D de 26,6ng/ml.

Une autre femme de 34 ans a un dosage à 26,7ng/ml malgré une ampoule de vitamine D (Uvedose®) 15 jours avant le dosage.



#### 4.4 Manifestations organiques et statut vitaminique :

- Douleurs osseuses : 8 sujets (6,6%) rapportent des douleurs osseuses. Parmi eux, 5 (62,5%) sont en insuffisance. Il s'agit de 4 hommes et 1 femme. Leur résultats de dosage en vitamine D sont de 13,3 ; 15, 8 ; 17,6 ; 20 et 24,7ng/ml. Les résultats sont significatifs ( $p < 0,05$ ).
- Douleurs musculaires : 11 sujets (9%) présentent des douleurs musculaires, 9 (81,8%) sont en insuffisance en vitamine D : 6 hommes et 3 femmes. On retrouve des dosages en vitamine D compris entre 13,3 et 26,3ng/ml. Les résultats ne sont pas significatifs ( $p = 0,602$ ).
- Trouble de la marche : 1 patient soit 0,8% (1 homme) présente des troubles de la marche et a une insuffisance en vitamine D avec un taux de vitamine D à 13,3ng/ml. Les résultats ne sont pas significatifs ( $p = 0,696$ ).
- Fatigue : 7 sujets (5,7%) se trouvent fatigués, dont 6 (85,7%) avec un taux de 25 OH vitamine D  $< 30$ ng/ml : 3 hommes (100%) et 3 femmes (75%)  
Les taux de vitamine D vont de 13,8 à 26,7ng/ml. Les résultats ne sont pas significatifs ( $p = 0,925$ ).

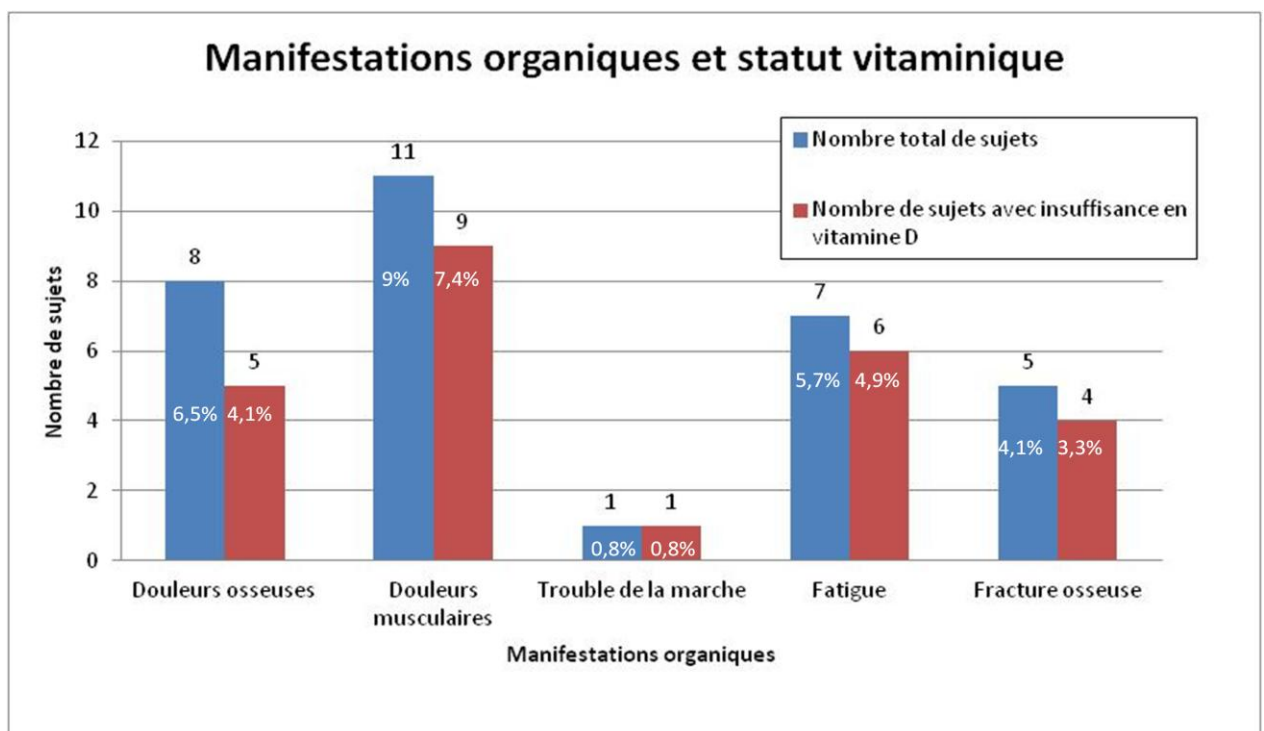
- Fracture osseuse : 5 sujets (4,1%) ont présenté une fracture osseuse, 4 (80%) sont en insuffisance en vitamine D : il s'agit de 3 hommes et 1 femme.

Les taux de vitamine D vont de 17,6 à 26,5ng/ml. Les résultats ne sont pas significatifs ( $p = 0,641$ ).

Un sujet masculin a présenté une fracture du péroné en se relevant de la position accroupie à debout : la vitamine D est à 17,6ng/ml.

Une femme a présenté une fracture du scaphoïde simplement en courant, son dosage de vitamine D est de 24,5ng/ml.

Un jeune homme de 26 ans a présenté une fracture de fatigue, il est depuis sous traitement à base de calcium et vitamine D, son taux en 25 OH vitamine D est de 84,2ng/ml.



## 5. DISCUSSION :

### 5.1 Prévalence de l'insuffisance en vitamine D et conditions de l'étude :

Les résultats de notre étude sur des sujets sains de 18 à 50 ans montrent une forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D. En effet on atteint ici une prévalence de 86,9% avec une concentration sérique moyenne en vitamine D de 23,3ng/ml.

Durant l'hiver 1997, Chapuy *et al.* <sup>[17]</sup> dans le cadre de l'enquête nationale Suvimax, réalisée sur 1569 individus de 35 à 65 ans, dont 765 hommes âgés de 45 à 65 ans et 804 femmes âgées de 35 à 60 ans, ont montré que 75 % de la population de la région Rhône-Alpes, latitude 45°N, avaient une concentration sérique de vitamine D  $\leq 31$ ng/ml. La concentration sérique moyenne en vitamine D du sous-groupe rhône-alpin a été mesurée à 24,8 $\pm$ 10,8ng/ml (62 $\pm$ 27nmol/L).

On ne retrouve par contre aucun résultat, dans notre étude, montrant une carence en vitamine D c'est-à-dire une concentration <10ng/ml. Dans la population globale étudiée par Chapuy et Al., dans l'étude Suvimax, la proportion de la population avec une concentration  $\leq 12$ ng/mL était à 14 %,

avec un gradient nord/sud significatif (déficience plus importante au nord qu'au sud).

De nombreuses études ont été menées sur l'insuffisance ou la carence en vitamine D, avec la constatation de la forte prévalence de l'hypovitaminose D même chez le sujet jeune. <sup>[4]</sup>

Dans notre étude, on retrouve une très forte prévalence (100%) chez les 2 sujets portant des vêtements couvrants.

Durant la période hivernale 2008, MF Le Goaziou et Al. ont réalisé une étude, dans la région lyonnaise, chez 99 femmes de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants et ont mis en évidence une insuffisance en vitamine D chez 99% des sujets. <sup>[18]</sup>

Une étude complémentaire des mêmes auteurs, sur la même période de janvier à mars 2008, a mesuré la prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes de 19 à 49 ans couvertes et non couvertes. Sur 196 femmes au total de 18 à 49 ans, 54 % avaient un taux inférieur à 12ng/ml (30nmol/l) et 81% inférieur à 20ng/ml (52nmol/l), 96 % inférieur à 30ng/ml (75nmol/l). <sup>[19]</sup>

Un résultat est à noter dans notre étude, la forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez les hommes : 44,2%. Il y a peu d'études concernant les hommes surtout de moins de 65 ans.

Une étude belge chez des patients masculins de plus de 65 ans retrouve seulement 0,7 % des sujets épargnés par la carence. <sup>[20]</sup>

De plus, on constate que malgré une supplémentation en vitamine D, 2 des 4 sujets (50%) restent en insuffisance en vitamine D. Cette constatation a été faite également à Belfast par Beringer et al chez des patients âgés de plus de 60 ans, 73,3 % recevaient une supplémentation en calcium et vitamine D. <sup>[21]</sup>

Il est reconnu comme principaux facteurs de risque prédictifs de carence en vitamine D : la situation géographique du lieu de résidence principale, la saison, la couleur de peau et le comportement vis-à-vis du soleil ; ainsi que d'autres facteurs comme l'âge, les comorbidités... <sup>[22]</sup>

Presque tous les sujets ayant été inclus dans notre étude sont résidents de la Haute Savoie (116 soit 95 %). Un réside en Savoie, 1 réside dans la Sarthe (72), 1 dans le Rhône, 2 en Isère et 1 en Haute Garonne (31). On peut dire qu'il représente la population de la région d'Annecy. C'est donc une population homogène sur le plan climatique et de niveau d'ensoleillement (1942 h/an) ce qui équivaut à peu près à la moyenne nationale (1973h/an).

L'étude a été réalisée à l'EFS de Metz Tessy en Haute Savoie de latitude : 45° 56' 26'' Nord donc semblable à celle de l'étude Suvimax. Il a été montré que



la latitude avait un impact sur la concentration en 25OH vitamine D, la synthèse cutanée étant moins importante plus on allait vers le nord. <sup>[17]</sup>

MC Chapuy et Al., dans l'étude Suvimax, en 1997, ont retrouvé un gradient Nord Sud. Dans le Nord ils trouvaient 29% de personnes carencées c'est à dire une 25(OH) vitamine D < 12ng/ml dans le Nord, 18% dans le Nord-Est et 0% dans les Sud-Ouest. <sup>[17]</sup>

L'altitude joue aussi un rôle sur la concentration en vitamine D. En effet, l'ensoleillement est de plus forte intensité en montagne qu'en plaine car les rayons UVB sont moins atténués par la traversée de l'atmosphère et sont aussi moins atténués par les particules dues à la pollution.

De plus, notre étude a été réalisée en hiver, hors, en France, la synthèse cutanée de vitamine D est maximale en été. Cette constatation a été faite dans l'étude de De Cock et al., <sup>[23]</sup> les taux de 25(OH) vitamine D ont été mesurés chez 1292 femmes de 52 à 94 ans, la synthèse cutanée de vitamine D était plus basse lors des mois d'hiver à cette latitude.

Il existe une différence de concentration en 25(OH) vitamine D entre l'été et l'hiver chez les mêmes personnes. La concentration étant plus élevée en été et au début de l'automne. <sup>[24]</sup>

On peut donc dire que du fait de la localisation et de la saison durant laquelle s'est déroulée notre étude, il n'est pas étonnant de retrouver des résultats aussi bas. Cependant si l'étude avait été réalisée en fin d'été, peut être aurions nous eu une prévalence de l'insuffisance en vitamine D moins forte avec une moyenne du taux de 25OH vitamine D plus élevée.

Dans notre étude, il n'y a pas eu de sujets à peau foncée.

Une carence accrue a été démontrée chez les populations à peau foncée.

En effet la mélanine, qui est en quantité plus importante chez les sujets à peaux foncées, absorbe les rayons UVB et ainsi empêche la synthèse de vitamine D. <sup>[25]</sup>

La population que nous avons choisie est jeune, sa capacité à synthétiser la vitamine D est normalement correcte.

Les personnes âgées ont une capacité diminuée de synthétiser la vitamine D à partir des rayons du soleil. Ceci a été démontré dans une étude publiée dans The Lancet en 1989, le taux de 25(OH) vitamine D était moins augmenté après exposition aux UVB en cabine chez les personnes âgées de 62 à 80 ans comparativement aux personnes de 20-30 ans. <sup>[26]</sup>

Dans notre étude, 7 sujets sont obèses ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) et présentent tous une insuffisance en vitamine D soit 100% des sujets. Un IMC élevé est associé à des concentrations plus basses en 25(OH) vitamine D. Ceci peut être expliqué par une diminution de la biodisponibilité de la vitamine D séquestrée dans les cellules adipeuses hyperplasiées en cas d'obésité. <sup>[4]</sup>

Les sujets de notre étude sont des donneurs de sang donc exempts de toutes maladies chroniques ou de traitement médicamenteux chronique. Seulement 2 personnes présentaient des antécédents de brûlures étendues qui est reconnu comme un facteur de risque d'insuffisance ou de carence en vitamine D et présentaient effectivement une insuffisance en vitamine D (1,6%).

Les pathologies chroniques entraînant une hypovitaminose D sont : l'insuffisance rénale chronique, la malabsorption (Maladie cœliaque, Crohn, Whipple), la chirurgie gastrique (by-pass), l'insuffisance hépatique, le syndrome néphrotique, l'hyperparathyroïdie primaire, les brûlures étendues, l'hyperthyroïdie, les granulomatoses, sarcoïdose, tuberculose, quelques lymphomes et les tumeurs osseuses.

Aucun des sujets de notre étude ne prend de traitement reconnu comme diminuant la synthèse de vitamine D dans l'étude. Les traitements pouvant interférer avec le métabolisme de la vitamine D sont les anticonvulsivants, les glucocorticoïdes, les antirétroviraux et les immunodépresseurs. En effet, ces

médicaments augmentent la transformation de 25(OH) vitamine D et 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D en composés inactifs. <sup>[4]</sup>

Soixante huit sujets de notre étude prétendaient s'exposer régulièrement au soleil, c'est-à-dire au moins 5 min, bras et/ou jambes, 2 fois par semaine ou utilisent des machines à UV ou pratiquent une activité physique à l'extérieur au moins 2 fois par semaine. Parmi eux, 60 sont tout de même en insuffisance en vitamine D.

Il a été admis que l'application de crèmes écran solaire diminuait la production de vitamine D<sub>3</sub> en absorbant les UV B. <sup>[27]</sup> Mais il est montré de nos jours que ce n'est pas le cas. Par définition, les crèmes solaires permettent la transmission d'une fraction des UV égale à 1/SPF (Sun Protection Factor) de la fraction totale. De plus, des études ont montré que l'indice de protection noté sur les tubes ne correspondait pas à un usage courant mais à une application d'une quantité importante de 2 mg/cm<sup>2</sup>. <sup>[28]</sup>

L'exposition recommandée est de 5 à 10 minutes 2 à 3 fois par semaine sur 5 à 15 % de la surface corporelle (visage, bras, mains) ce qui équivaut à une dose de 430 UI de vitamine D par jour <sup>[29]</sup>.

Pour les sujets à peau pigmentée, la durée doit être multipliée par 3 ou 4.

## **5.2 Conséquences de la carence en vitamine D : Effets osseux**

La carence en vitamine D est responsable de 2 pathologies sur le plan osseux : le rachitisme (défaut de minéralisation du squelette en croissance) et l'ostéomalacie (défaut de minéralisation de la matrice osseuse d'un squelette ayant atteint sa taille adulte).

Elle est aussi impliquée dans l'ostéoporose.

### Effets sur la densité minérale osseuse :

En 1991, B Dawson-Hughes et al. ont montré dans une étude sur 249 femmes ménopausées dont la moyenne d'âge était de 64 ans, que la baisse de densité minérale osseuse (DMO) en hiver pouvait être atténuée par une supplémentation quotidienne en vitamine D. En effet, les mesures de DMO à la fin de l'hiver montraient une baisse de -1,22% dans le groupe placebo contre -0,54 % dans le groupe de femmes traitées par 400UI de vitamine D par jour. <sup>[30]</sup>

En 2004, HA Bischoff-Ferrari et al. ont publié les résultats de la cohorte National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES III) réalisée entre 1988 et 1994, incluant 13 432 sujets rassemblés en 2 groupes d'âge, un groupe de 20 à 49 ans et un groupe de plus de 50 ans. Les résultats montrent une relation entre le taux de vitamine D et la densité minérale osseuse

(DMO). Pour des taux de 25(OH) vitamine D  $<21\text{ng/ml}$  par rapport à des taux supérieurs  $>39\text{ng/ml}$ , les DMO étaient inférieures de 4,1 % chez les adultes de 20 à 49 ans et de 4,8% chez les adultes de 50 ans et plus. <sup>[31]</sup>

Des études observationnelles réalisées chez des adolescents ont montré que leur DMO était significativement associée à leurs apports en vitamine D. <sup>[5]</sup>

#### Effet sur le risque fracturaire :

Il est difficile de distinguer l'effet de la vitamine D seule de celui de son association avec le calcium.

En 2006, Avenell et al. rapportent, dans une étude chez 18 935 sujets âgés fragiles, en comparant l'effet de l'association de 700 à 800 UI de vitamine D à 1000mg de calcium versus placebo, qu'il existe une réduction significative du risque de fracture de hanche (RR 0,80 ; IC 95% = 0,68-0,96) et des fractures non vertébrales (RR = 0,87 ; IC 95 % = 0,78- 0,97) <sup>[32]</sup>

Dans une méta analyse de Tang et coll. <sup>[33]</sup>, publiée dans le Lancet en 2007, sur 63 897 sujets, l'apport de 800 UI de vitamine D et de 1200 mg de calcium réduit le risque de fracture de 24 % si l'observance au traitement est supérieure à 80 %.

Une méta-analyse de 2009 <sup>[34]</sup> composée de 12 essais randomisés portant sur l'effet anti-fracturaire de la vitamine D sur les fractures non vertébrales (n = 42 279) et de 8 essais portant sur l'effet sur les fractures de hanche (n= 40

886) montre que la vitamine D réduit significativement le risque de fractures non vertébrales de 20 %. Cet effet est observé pour des taux de 25 OH vitamine D d'au moins 30ng/ml et obtenu avec une supplémentation de vitamine D3 de 482 à 770 UI/j.

### **5.3 Effets extra osseux :**

Le cerveau, la prostate, les seins et le colon parmi d'autres comme les cellules immunitaires ont des récepteurs de la vitamine D. Directement ou indirectement, la 1,25 dihydroxyvitamine D contrôle plus de 200 gènes, incluant les gènes responsables de la régulation de la prolifération cellulaire, de la différenciation, l'apoptose et l'angiogénèse. Ceci peut expliquer les effets décrits ci-dessous.

- fonction musculaire et chutes :

L'hypovitaminose D et l'hyperparathyroïdie sont responsables d'un risque accru de sarcopénie chez la personne âgée. Selon une étude menée par P. Lips <sup>[35]</sup> en 2003, les concentrations de 25(OH) vitamine D < 10 ng/ml multipliaient le risque de sarcopénie par 2,57 (IC 1,4-4,7) et les concentrations < 20 ng/ml multipliaient les risques par 2,25 (IC 1,11-4,56).

Une étude en 2004 d'HA Bischoff-Ferrari et Al <sup>[36]</sup> a montré qu'une supplémentation en vitamine D améliorait significativement les résultats de personnes âgées à différents tests d'agilité. Dans une méta- analyse publiée

par le même auteur, il est apparu que le risque de chute diminuait de 22% dans le groupe traité par vitamine D par rapport au groupe traité par placebo ou calcium seul. L'interprétation est qu'il faudrait traiter 15 personnes pendant 1 an pour éviter une chute.

Cet effet sur la fonction musculaire serait lié à une action directe sur la taille des fibres musculaires et l'augmentation de la contractilité musculaire sous l'effet de l'augmentation du calcium intracellulaire. A noter aussi qu'une hyperparathyroïdie engendre une diminution du nombre de fibres musculaires et une augmentation du catabolisme protéique.

- Cancer :

Des études épidémiologiques prospectives et rétrospectives indiquent qu'un taux de 25(OH) vitamine D inférieur à 20ng/ml est associé à une augmentation de 30 à 50% du risque de cancer du colon, de la prostate et du sein.

- Cancer colo rectal :

Dans une étude parue en 2004, de D. Feskanich et al, <sup>[37]</sup> il est apparu que le risque de développer un cancer colorectal est inversement corrélé à la concentration en 25(OH) vitamine D,  $p(0,02)$ . Sur une cohorte de 25 620 volontaires, un taux de vitamine D dépassant 20ng/ml est associé à une diminution du risque de cancer colorectal.



Dans l'étude WHI, réalisée entre 1995 et 2000 sur 36 282 femmes, il est objectivé que les patientes qui avaient une concentration en 25(OH) vitamine D inférieure à 12ng/ml avaient un risque relatif de développer un cancer colorectal de 2,53 (1,49-4,32) p (0,02) sur une période de 8 ans. <sup>[38]</sup>

- Cancer de la prostate :

Dans une étude finlandaise publiée en 2000, sur 19 000 hommes de 40 à 55 ans, réalisée sur 13 ans, il existe un risque relatif de développer un cancer de prostate multiplié par 1,7 chez les hommes ayant une concentration en 25(OH) vitamine D inférieure à la médiane par rapport aux autres. Chez les hommes les plus jeunes, ce coefficient atteint 3,1. <sup>[39]</sup>

- Cancer du sein :

Le taux de vitamine D faisant apparaitre une réduction du risque de cancer du sein est plus élevé, dans un essai en 2006, sur 980 femmes, montre qu'un taux en vitamine D de 82,5nmol/L est corrélé à un risque réduit de 50 % de cancer du sein. <sup>[40]</sup>

- Risque cardio-vasculaire :

Une étude prospective parue dans l'American Heart Association en 2007, incluant 613 hommes et 1198 femmes suivis pendant 4 à 8 ans, montre que le

risque relatif de présenter une HTA était multiplié par 3,18 (IC 1,39-7,29) chez les patients ayant un taux < 15ng/ml. <sup>[41]</sup>

D'autres études retrouvent des résultats similaires.

Cela peut s'expliquer par le fait qu'une concentration élevée en 1,25 (OH) 2 vitamine D diminue l'expression du gène de la rénine.

Selon une étude récente, un taux de 25 OH vitamine D égal ou supérieur à 30ng/ml diminue le risque d'infarctus du myocarde chez les hommes après ajustement sur des facteurs de risque confondants. <sup>[42]</sup>

- Effet immunomodulateur :
- Diabète :

L'hypovitaminose D est associée à une augmentation de l'insulinorésistance, à une diminution de la production d'insuline et est associée au syndrome métabolique.

Dans une étude parue en 2006 sur 83 779 femmes sans antécédent de diabète suivies pendant 20 ans, l'administration conjointe de calcium (1200 mg) et de vitamine D (800 UI) diminue le risque d'apparition de diabète de type 2 de 33 % (RR = 0,67 ; IC 95 % = 0,49- 0, 90) par rapport à un traitement comprenant 600 mg de calcium et moins de 400 UI de vitamine D. <sup>[43]</sup>

Mais le seuil au-delà duquel l'effet de la vitamine D est observé doit être confirmé, de même que son éventuel effet thérapeutique.

Des études épidémiologiques concluent que la supplémentation dans l'enfance en vitamine D réduit le risque de développer un diabète de type 1.

Dans une étude finlandaise <sup>[44]</sup>, l'administration de vitamine D ( 2000 UI/j ) à 10 366 enfants durant la première année de vie réduit le risque de diabète de type 1 de 80 % ( suivi de 30 ans).

Dans une autre étude du Lancet de 2001, parmi les enfants ayant reçu la dose recommandée de vitamine D, de façon régulière, le risque de développer un diabète de type 1 était diminué de 78 %. <sup>[45]</sup>

- Sclérose en plaque :

En 2004, une étude cas-témoins prospective <sup>[46]</sup> chez des militaires américains, 7 millions de sujets, montrait que le risque de développer une sclérose en plaque (SEP) diminuait de 41% pour une augmentation de 25(OH) vitamine D de 20 ng/ml. Une valeur de 25 OH vitamine D supérieure ou égale à 99,1 nmol/L est associée à une réduction significative du risque de SEP (OR = 0,38, IC 95% = 0,19 -0,75, p = 0,006). Donc il existe un effet protecteur de la vitamine D vis à vis de la SEP, résultats qui concordent avec les études réalisées in vitro.

- Polyarthrite Rhumatoïde :

Dans l'étude WHI de 2006, sur 29 368 femmes américaines âgées de 55 à 69 ans, le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde chez les patientes déclarant un apport élevé en vitamine D était de 0,66 (IC 95 % = 0,43-1). Mais elle se basait uniquement sur l'apport alimentaire de vitamine D, source mineure de vitamine D. D'autres études seront nécessaires pour confirmer cet effet. <sup>[47]</sup>

Des études transversales ont montré que des taux bas de 1,25(OH) vitamine D étaient associés à une augmentation du risque de poussées au cours de la polyarthrite rhumatoïde et des entérocopathies inflammatoires.

- Effet anti infectieux :

Une étude en Inde en 2004 objective que les enfants ayant une concentration de 25(OH) vitamine D < 10 ng/ml ont 11 fois plus de risque de développer une infection respiratoire basse.

La vitamine D pourrait être un traitement préventif des infections respiratoires virales hivernales. <sup>[48]</sup>

Ces effets peuvent être expliqués par la production par les macrophages ou les monocytes de protéines comme la cathélicidine, peptide antimicrobien, sous l'effet de la vitamine D.

- Autres effets :

- Dépression :

Une étude menée aux Pays-Bas sur 1282 sujets de 65 à 95 ans, a montré que des taux de 25 OH vitamine D bas étaient associés à des dépressions parfois sévères : dans le groupe dépression, le taux de 25 OH vitamine D était inférieur de 14 % à la moyenne dans le reste de la cohorte ( $p < 0,001$ ). La sévérité de la dépression étant liée à la concentration en vitamine D ( $p = 0,01$ ).<sup>[49]</sup>

- Mortalité globale :

La vitamine D aurait un effet sur la mortalité globale. Ceci est suggéré dans une méta-analyse portant sur plus de 57 000 sujets. La mortalité est réduite de 7 % avec un traitement en vitamine D allant de 300 à 2000 UI/j.<sup>[50]</sup>

#### **5.4 Biais éventuels de notre étude :**

- Biais de recrutement :

Les donneurs de sang ont été recrutés sur un seul site de la région haut savoyarde. Nous ne pouvons étendre les résultats à toute la région. Mais malgré ce biais de recrutement, nous avons choisi de maintenir ce choix pour simplifier la démarche et ainsi d'avoir un protocole unique avec l'EFS de

Metz Tessy et permettre d'avoir un dosage de vitamine D se faisant dans le même laboratoire.

De plus il s'agissait d'un moyen d'avoir des sujets sains, ne consultant pas en médecine générale ou n'étant pas hospitalisés. Ce qui nous permet de dire qu'il s'agit de sujets en bonne santé.

Il en résulte un biais potentiel de représentativité de la population, les donneurs de sang ne donnant qu'une vision parcellaire de la population, n'étant pas sûre que l'échantillon cible, la population générale, soit totalement identique à la population des donneurs de sang. De plus, l'EFS exclut au don des sujets qui auraient pu être inclus dans l'étude.

- Biais d'analyse de données :

Il n'y a, a priori, pas de biais concernant les données car tous les dosages ont été réalisés au laboratoire du CHRA donc avec la même technique.

- Biais du à la saison

Les dosages ont tous été réalisés en fin d'hiver, période où nous nous attendions à avoir le plus d'insuffisance en vitamine D. Nous n'avons pas pu réaliser les dosages à une autre période pour une raison d'organisation et de temps.

THESE SOUTENUE PAR : Annabelle REYNAUD FORAY

TITRE : Etude de prévalence de la carence en vitamine D chez des sujets adultes sains de 18 à 50 ans en Haute Savoie.

## 6. CONCLUSION :

Du fait de son retentissement sur le tissu osseux et les conséquences sur le plan extra-osseux, l'insuffisance et la carence en vitamine D est un sujet attirant de plus en plus l'attention des médecins et des chercheurs. On imagine bien le bénéfice préventif de la supplémentation en vitamine D chez l'adulte sain non seulement dans la prévention de l'ostéoporose mais aussi dans la prévention de multiples pathologies. Dans ce rôle préventif, le médecin généraliste serait alors en première ligne.

Mais peu d'études se sont intéressées à la prévalence de l'insuffisance et de la carence en vitamine D chez les sujets sains de 18 à 50 ans. La littérature médicale est insuffisante concernant la population de cette tranche d'âge.

Nous nous sommes intéressés à cette population et nous avons mené une étude chez 122 sujets sains de 18 à 50 ans, donneurs de sang à l'EFS de Metz Tessy en Haute Savoie. Elle a montré une forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D dans la région d'Annecy (86,9%). Comme toutes les études épidémiologiques, ces travaux ont des biais de recrutement et les résultats ne

peuvent être extrapolés à la population générale. Mais cette tendance est retrouvée dans notre recherche bibliographique.

D'autres évaluations en France et dans le monde seront encore nécessaires dans cette population d'adultes de 18 à 50 ans, aussi bien chez les femmes que chez les hommes, personnes très rarement étudiées et supplémentées.

Il serait également intéressant d'avoir des études prospectives, chez les sujets adultes sains de 18 à 50 ans, du bénéfice à court et à long terme de la supplémentation en vitamine D non seulement sur le plan osseux mais aussi sur la survenue de nombreuses pathologies où la vitamine D a un rôle essentiel.

Sur la base de ces études, les experts pourraient réfléchir à l'intérêt d'un dosage de la vitamine D et d'une supplémentation systématique d'au moins une partie des adultes sains en mettant en balance le coût de ces dosages et de cette supplémentation et le bénéfice non seulement pour le patient mais aussi pour les dépenses de santé sur un long terme. Les médecins généralistes auraient un rôle central dans la prévention et la prise en charge de l'insuffisance et de la carence en vitamine D au même titre que la prévention des risques de l'hypercholestérolémie.

Serait-il envisageable, pour éviter les effets délétères osseux et extra-osseux d'une carence prolongée en vitamine D, qu'en même temps que la prescription d'un bilan biologique de «routine», un dosage de 25 OH vitamine



D soit prescrit par le médecin généraliste chez au moins une partie des adultes  
sains avec prescription d'une supplémentation adaptée ?

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 23/10/2012

LE DOYEN

J.P. ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR R. JUVIN

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, sweeping strokes.

Conflits d'intérêts :

Aide financière par le laboratoire Ipsen.

## 7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Fraser DR. Vitamin D. Lancet 1995;345 : 104-7
- [2] Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Molecular Biol 2006; 92: 4-8
- [3] Rizzoli R. et Bonjour JP. Pharmacologie de l'os et agents régulateurs du métabolisme phosphocalcique. In « Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques » 2<sup>ème</sup> édition 1992, pp501-514. Frison –Roche et Slatkine Editions
- [4] Holick MF. Vitamin D deficiency. N England J Med 2007; 357: 266-81
- [5] Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M, Friendlander G, Houillier P, Maruani G, Cavalier E and Cormier C. Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. Ann Endocrinol (Paris) 2008; 69(6):501-10
- [6] Briot K, Audran M, Cortet B. Vitamine D : effets osseux et extra-osseux; recommandations de bon usage. La presse Médicale 2009 Volume 38, numéro 1, pages 43-54
- [7] Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of vitamin D endocrine system essential for good health. Am J clin Nutr 2008; 88(2): 491S-499S
- [8] Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, et coll. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in elderly. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3086-90
- [9] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC, Dietrich T. Estimation of optimal serum concentration of 25hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006; 84: 18-28.
- [10] Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et coll. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutri 2003; 22: 142-6

- [11] Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 713-6
- [12] Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et coll. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 677-81.
- [13] Benhamou CL. Les carences et insuffisances en vitamine D : une situation largement répandue, des mesures préventives à mettre en place. *Presse Med* 2008 ; 37 : 187-90
- [14] Nagaraj A, Howe A. Vitamin D deficiency. No clear evidence for universal supplementation. *BMJ* feb 2010.
- [15] Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204-10.
- [16] Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, et coll. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008; 19: 663-71.
- [17] Chapuy M.C., Preziosi P., Maamer M., Arnaud S., Galan P., Hercberg S., et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-443
- [18] Belaid S., Martin A., Schott AM., Laville M., Le Goaziou MF. . Carence en vitamine D chez la femme de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants.
- [19] Le Goaziou M F., Christian Dupraz. L'hypovitaminose D chez les femmes jeunes : une réalité sous estimée. *Cahier de nutrition et diététique* 2009, 44, 264-272.
- [20] Boüüaert C, Vanmeerbeek M, Burette P et al. Déficit en vitamine D chez l'homme âgé vivant à domicile ou en institution en milieu urbain. *Presse Med* 2008; 37:191-200

- [21] Beringer T, Heybum G, Finch Met Al. Prevalence of vitamin D inadequacy in Belfast following fragility fractures. *Curr Res Med Opin* 2006; 22: 101-5
- [22] Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, Holick MF, Houis BW, Lambert-Allardt C, McGrath TJ, Norman AW, Scragg R, Whiting SJ, Willet WC, Zitterman A. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85: 649-650
- [23] De Cock C, Bruyere O, Collette J, et al. Vitamin D inadequacy in French osteoporotic and osteopenic women. *Joint Bone Spine*. 2008; 75(5):567-72
- [24] Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC and Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112: 659-62
- [25] Guardia G, Parikh N, Eskridge T, Phillips E, Divine G and Sudhaker Rao D. prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis a five year cross-sectional study with public health implications. *Osteoporos int* 2008; 19:13-19
- [26] Holick MF. Age, vitamin D and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 334(8671):1104-5
- [27] Matsuoka, L.Y., J Wortsman and B.W. Hollis, Use of tropical sunscreen for the evaluation of regional synthesis of vitamin D3. *J Am Acad Dermatol*, 1990; 22:772-5
- [28] Gilchrrest, B.A., Sun Protection and vitamin D: three dimensions of obfuscation. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007. 103(3-5): p.655-63
- [29] Robinson JK Sun exposure, Sun protection and Vitamin D *JAMA* 2005; 294:1541-3
- [30] Dawson-Hughes B, Dallai GE, Krall EA, Harris S. Sokoll LJ, Falconer G. The effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann intern Med* 1991; 115:505-512

- [31] Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ and Dawson-Hughes B. Positive association between 25 hydroxyvitamin D levels and bone mineral density : a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116(9):643-9
- [32] Avenell A, Gillespie LD et coll. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20: CD000227
- [33] Tang BMP, Eslick GD, Nowson C et coll. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older : a meta analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66.
- [34] Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB et coll. Prevention of non vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency : a meta analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169: 551-61
- [35] Visser M, Deeg DJH and Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12):5766-72
- [36] Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity fonction in both active and inactive persons aged>60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:752-8
- [37] Feskanich D, Ma J, Fuchs CS et coll. Plasma vitamin D Status metabolites and risk of colorectal cancer in women . *Cancer Epidemiol BiomarkersPrev* 2004; 13: 1502-8.
- [38] Wactawaski-Wende J, Kotchen JM, Andreson st et al; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 354(7): 684-696
- [39] Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-Hydroxyvitamin D levels ( Finland ). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 847-852

- [40] Garland CF, Gorham ED et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96:252-261
- [41] Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et coll. Plasma 25 hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063-1069.
- [42] Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, et coll. 25 hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174-80
- [43] Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et coll. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-6
- [44] Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et coll. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes : a birth-cohort study; *Lancet* 2001; 358 : 1500-3
- [45] M F Holick. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am Journal of clinical Nutrition* 2004; 79(3):362-371
- [46] Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et coll. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-8
- [47] Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: result from the Iowa Women's Health Study? *Arthritis Rheum* 2004; 50:72-7.
- [48] Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 1095-6
- [49] Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT and Penninx BW. Depression is associated with decreased 25- hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65 (5): 508-12

[50] Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. *Arch Intern Med* 2007; 167:1730-7.



## 8. ANNEXES

Annexe 1 : Tableau des aliments riches en vitamine D :

<i>Aliment</i>	<i>Teneur en vitamine D</i>
Huile de foie de thon (1c à thé)	250.000 U.I soit 6250 microgramme
Huile de foie de flétan (1c à thé)	12.500 U.I soit 310 microgramme
Huile de foie de morue (1c à thé)	440 U.I soit 11 microgramme
Saumon cuit (100g)	360 U.I soit 9 microgramme
Jaune œuf (100g)	350 U.I soit 8,75 microgramme
Maquereau cuit (100g)	345 U.I soit 8.5 microgramme
Sardines à l'huile (100g)	300 U.I soit 7,5 microgramme
Thon en conserve (100g)	300 U.I soit 7,5 microgramme
Œuf entier (1)	40 U.I soit 1 microgramme
Champignons (100g)	150 U.I soit 3,75 microgramme
Foie de veau (100g)	50 U.I soit 1,25 microgramme
Foie de bœuf cuit (100g)	40 U.I soit 1 microgramme
emmental (30g)	30 U.I soit 0,75 microgramme
Lait de vache (250ml)	15 U.I soit 0,375 microgramme
Beurre (10g)	4 U.I soit 0,1 microgramme

## Annexe 2 : Spécialités pharmaceutiques contenant de la vitamine D

VITAMINE D3 (CHOLECALCIFEROL)		VITAMINE D2 (ERGOCALCIFEROL)	
<b>En association avec du fluor:</b>		<b>En association avec du calcium:</b>	
ZYMADUO	150 et 300 UI/gtte	FRUBIOSE	1000 UI/amp
FLUOSTEROL	800 UI/dose	<b>En association avec d'autres vitamines et oligo-éléments</b>	
<b>En association avec du calcium:</b>		UVESTEROL A D E C	1000 UI/ml
FORCICAL VITAMINE D3	400 UI/cp	VITALIPIDE	200 UI/flacon (nutrition parentérale)
METOCALCIUM	400 UI/cp	HYDROSOL POLYVITAMINE	500 UI/25 gttes
OSTEOCAL D3	400 UI/cp	<b>Sans association:</b>	
OSSEANS VITAMINE D3	400 UI/cp		400 UI/gtte, 600 000 UI/amp PO ou
IDEOS	400 UI/cp	STEROGYL	600 000 UI/amp IM
DENSICAL VITAMINE D3	400 UI/cp	UVESTEROL	800, 1000 ou 1500 UI/dose
CALTRATE VITAMINE D3	400 UI/cp	<b>25(OH)D3 (CALCIFEDIOL)</b>	
CALPEROS D3	400 UI/cp	DEDROGYL	15 µg/gtte
CALCOS VITAMINE D3	400 UI/cp	<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D3 (CALCITRIOL)</b>	
CALCIFORTE VITAMINE D3	400 UI/cp	ROCALTROL	0,25 µg/capsule
CALCIDOSE VITAMINE D	400 UI/cp	SILKIS	3 µg/g pommade (psoriasis)
OROCAL VITAMINE D3	200, 400 et 800 UI/cp	<b>1-alpha(OH)D3 (ALPHACALCIDOL)</b>	
FIXICAL VITAMINE D3	400 et 800 UI/cp		0,25; 0,5 et 1 µg/capsule PO; 0,1
CALCIPRAT VITAMINE D3	400 et 800 UI/cp	UN ALPHA	µg/gtte PO; 1µg/1 ml et 2 µg/2 ml IV
CACIT VITAMINE D3	440 et 880 UI/cp	ALPHACALCIDOL	0,25 et 1 µg/capsule
EPTAVIT	880 UI/cp		
<b>En association avec un bisphosphonate:</b>			
ACTONELCOMBI	800 UI/sachet		
	2800 et 5600 UI/cp par semaine		
ADROVANCE	soit 400 et 800 UI/j		
	2800 et 5600 UI/cp par semaine		
FOSAVANCE	soit 400 et 800 UI/j		
<b>En association avec d'autres vitamines et oligo-éléments</b>			
SURVITINE	75 UI/capsule		
CARENCYL	100 UI/cp		
	220 UI/flacon IV (nutrition		
CERNEVIT	parentérale)		
PROTOVIT	400 UI/cp		
ELEVIT	500 UI/cp		
<b>Sans association:</b>			
VITAMINE D3 BON	200 000 UI/amp IM		
UVEDOSE	100 000 UI/amp PO		
	ampoules PO: 80 000		
ZYMAD	et 200 000 UI, flacon : 300 UI/gtte		

### **Annexe 3 : Questionnaire destiné à l'EFS :**

Etude dans le cadre d'une thèse en doctorat de médecine générale

Date d'inclusion : \_\_\_\_\_

Numéro identifiant :

**IDU**

#### **Informations générales**

1°) Département de résidence :

2°) Sexe : féminin masculin

3°) Age :

4°) Poids, taille :

5°) Couleur de peau : claire ou foncée (noire)

6°) Portez vous des vêtements couvrants (voile) ? Oui non

7°) Exposez-vous régulièrement au soleil (au moins 5 min, bras et/ou jambes, 2 à 3 fois par semaine) ou utilisez vous des machines à UV ou pratiquez-vous une activité physique à l'extérieur au moins 2 fois par semaine ? Oui non

#### **Informations médicales**

8°) Tabagisme ? Oui non

9°) Présentez vous une de ces pathologies ou antécédents ?

Chirurgie gastrique (by-pass) : Oui non,

Brûlures étendues : Oui non,

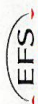
10°) Traitements en cours à base de calcium et/ou vitamine D : oui non

Si autre traitement ? Lequel ?

11°) Présentez vous ?

- Des douleurs osseuses : oui non
- Des douleurs musculaires: oui non
- Des troubles de la marche: oui non
- Une fatigue: oui non
- Des fractures osseuses suite à un faible traumatisme: oui non

## Annexe 4 : critères d'exclusion au don du sang de l'EFS :



### A – Risque donneur

RISQUE CIBLE	PRECISIONS	CONDUITE A TENIR (CAT) ET CONTRE-INDICATION (CI)	CODES	Libellés INLOG	durée CI	Com-mentaire possible	type de com-mentaire
Altération de la santé du donneur	Maladies des systèmes gastro-intestinal, génito-urinaire, hématologie, immunologique, neurologique, métabolique, rénal ou respiratoire	CI permanente lorsque la maladie est grave active, chronique ou à rechute susceptible de menacer la santé du donneur à l'occasion d'un don.	XXXX	Maladie exploration en cours.	Permanente modifiable	OUI	Diagnostic
			XXXX	Maladie chronique non infect.			
			XXXX	Maladie résolutive non infect.			
	Toute pathologie révélée par 1 traitement médicamenteux et susceptible de menacer la santé du donneur à l'occasion du don	Le médecin apprécie la possibilité d'un don en fonction du contexte clinique du candidat au don	XXXX	Hémochromatose CI tout don	Permanente modifiable	NON	
	Maladies malignes	Diabète <i>insulinodépendant</i>	XXXX	Diabète ID	Permanente	NON	
		CI permanente sauf cancer in situ après guérison complète	XXXX14	Néoplasie	Permanente	OUI	Diagnostic

- Toute pathologie révélée par une polythérapie et susceptible de menacer la santé du donneur à l'occasion d'un don est une contre-indication.
- Toute maladie générale d'étiologie inconnue est une contre-indication définitive.
- Les maladies auto-immunes sont des contre-indications attachées au risque donneur. Elles sont un motif d'exclusion définitive si plus d'un organe est touché. Inversement, si l'état général est conservé et si un seul organe est atteint elles ne constituent plus systématiquement une contre-indication.
- Un antécédent néoplasique est une contre-indication définitive référencée dans l'annexe III de la directive européenne 2004/33/CE sauf lorsque le cancer est resté in situ et que la guérison complète a été obtenue. Le critère de guérison est : absence de suivi ou de traitement sous quelque forme que ce soit de la lésion initiale. Les hémopathies malignes même considérées comme guéries restent une contre-indication permanente dans l'état actuel des connaissances.
- L'hémochromatose génétique ou non n'est pas une contre-indication au don de sang. Lorsqu'un candidat ne présente pas de complication médicale, il est apte au don. Afin d'éviter « un risque éthique » lié à un bénéfice secondaire, les patients nécessitant un traitement par déplétion sont pris en charge par les Centres de Santé de l'établissement (cf. annexe VI).

R1 / PRL / DC / PR / 009

11/45

R1 > Mettre à disposition des PSL

MISE EN ŒUVRE DES CRITÈRES DE SÉLECTION DES DONNEURS DE SANG

VERSION N°1 DU 14/04/2009 > Applicable au 19/04/2009



RISQUE CIBLE	PRECISIONS	CONDUITE A TENIR (CAT) ET CONTRE-INDICATION (CI)	CODES	Libellés INLOG	durée CI	Commentaire possible	type de commentaire
Mauvaise tolérance ou incidence hémodynamique (tolérance au don)	Risque d'incident hémodynamique (notamment prise d'antihypertenseurs dont les bêtabloquants)	Le médecin apprécie la possibilité d'un don en fonction : - du poids - du taux d'hémoglobine - du volume extracorporel induit par la procédure - de la valeur des constantes cardiovasculaires (FC et TA) - de la tolérance au traitement - du déroulement des dons antérieurs CI temporaire le jour du don si : - TA SYS au repos $\geq 180$ mm Hg - TA DIA au repos $\geq 100$ mm Hg le don est possible selon l'appréciation du médecin de l'ETS - Si TA > 160/90, - Si TA SYS < 100 mm Hg.	XXXX	Poids insuffisant	Permanente Modifiable	NON	
			XXXX	Anémie pré-don	183 J	NON	
			XXXX	Risque hémodynamique aphasé	Permanente Modifiable	OUI	Traitement
			XXXX	Activité post don	1 J	NON	
			XXXX	HTA CI tous dons	Permanente	NON	
			XXXX1	Problème ponctuel de TA/pouls	1 J	NON	

- Les candidats ayant une masse corporelle inférieure à 50 kg sont contre-indiqués pour tout type de don.
- Les risques d'incident hémodynamique sont particulièrement recherchés lorsque le candidat au don présente un traitement pour une affection cardiovasculaire ou lorsque l'anamnèse clinique révèle des symptômes en faveur d'une telle pathologie. Le médecin sera particulièrement vigilant lorsque le candidat est âgé de plus de 50 ans.
- Les personnes ayant des activités professionnelles ou personnelles pouvant être à risque devront en principe reprendre ces activités au plus tôt douze heures après le don tels que des pilotes d'avions, des conducteurs de bus ou de train, des grutiers, des personnes travaillant sur des échelles ou des échafaudages, et des personnes pratiquant le vol à voile, l'escalade ou la plongée.
- Une bradycardie inférieure à 50 pulsations minute ou une tachycardie supérieure à 100 pulsations minutes peuvent amener le médecin à ajourner le candidat. Le code à utiliser est XXXX1.

R1 /PRL / DC / PR / 009

12/45

R1 > Mettre à disposition des PSL

MISE EN ŒUVRE DES CRITÈRES DE SÉLECTION DES DONNEURS DE SANG

VERSION N°1 DU 14/04/2009 - Applicable au 19/04/2009

ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG - 20, Avenue du Stade de France - 93218 La Plaine Saint-Denis Cedex

## A – Risque donneur

RISQUE CIBLE	PRECISIONS	CONDUITE A TENIR (CAT) ET CONTRE-INDICATION (CI)	CODES	Libellés INLOG	durée CI	Com-mentaire possible	type de com-mentaire
Altération de la santé du donneur	Maladies des systèmes gastro-intestinal, génito-urinaire, hématologie, immunologique, neurologique, métabolique, rénal ou respiratoire	CI permanente lorsque la maladie est grave active, chronique ou à rechute susceptible de menacer la santé du donneur à l'occasion d'un don.	XXXX	Maladie exploration en cours.	Permanente modifiable	OUI	Diagnostic
			XXXX	Maladie chronique non infect.			
			XXXX	Maladie résolutive non infect.			
	Toute pathologie révélée par 1 traitement médicamenteux et susceptible de menacer la santé du donneur à l'occasion du don	Le médecin apprécie la possibilité d'un don en fonction du contexte clinique du candidat au don	XXXX	Hémochromatose CI tout don	Permanente modifiable	NON	
	Maladies malignes	Diabète <i>insulinodépendant</i>	XXXX	Diabète ID	Permanente	NON	
		CI permanente sauf cancer in situ après guérison complète	XXXX14	Néoplasie	Permanente	OUI	Diagnostic

- Toute pathologie révélée par une polythérapie et susceptible de menacer la santé du donneur à l'occasion d'un don est une contre-indication.
- Toute maladie générale d'étiologie inconnue est une contre-indication définitive.
- Les maladies auto-immunes sont des contre-indications attachées au risque donneur. Elles sont un motif d'exclusion définitive si plus d'un organe est touché. Inversement, si l'état général est conservé et si un seul organe est atteint elles ne constituent plus systématiquement une contre-indication.
- Un antécédent néoplasique est une contre-indication définitive référencée dans l'annexe III de la directive européenne 2004/33/CE sauf lorsque le cancer est resté in situ et que la guérison complète a été obtenue. Le critère de guérison est : absence de suivi ou de traitement sous quelque forme que ce soit de la lésion initiale. Les hémopathies malignes même considérées comme guéries restent une contre-indication permanente dans l'état actuel des connaissances.
- L'hémochromatose génétique ou non n'est pas une contre-indication au don de sang. Lorsqu'un candidat ne présente pas de complication médicale, il est apte au don. Afin d'éviter « un risque éthique » lié à un bénéfice secondaire, les patients nécessitant un traitement par déplétion sont pris en charge par les Centres de Santé de l'établissement (cf. annexe VI).

R1 / PRL / DC / PR / 009

11/45

R1 &gt; Mettre à disposition des PSL

MISE EN ŒUVRE DES CRITÈRES DE SÉLECTION DES DONNEURS DE SANG

VERSION N°1 DU 14/04/2009 &gt; Applicable au 19/04/2009

ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG – 20, Avenue du Stade de France – 93218 La Plaine Saint-Denis Cedex



RISQUE CIBLE	PRECISIONS	CONDUITE A TENIR (CAT) ET CONTRE-INDICATION (CI)	CODES	Libellés INLOG	durée CI	Commentaire possibles	type de commentaire
Anémie		CI jusqu'à retour aux valeurs de référence du taux d'hémoglobine	XXXX2	Anémie pré-don	183 J	NON	
Pathologie d'hémostase coagulopathie		CI permanente	XXXX	Pathologie de l'hémostase	Permanente	OUI	Diagnostic
Affection cardio-vasculaire	Valvulopathie, troubles du rythme, de conduction, insuffisance vasculaire artérielle, anomalies congénitales	CI permanente sauf les cas d'anomalies congénitales avec guérison complète	XXXX	Maladie chronique infect.	Permanente modifiable	OUI	Diagnostic

- Le code XXXX2 est modifié par l'algorithme de la QBD
- Troubles du rythme : Bouveret, fibrillation auriculaire et ventriculaire, flutter, tachycardie ventriculaire, torsade de pointe, Wolff Parkinson White. Cependant le Wolff Parkinson White guéri n'est pas une contre-indication. Le candidat au don doit dans ce cas, fournir une attestation de son cardiologue.
- Insuffisances vasculaires artérielles : Angor, infarctus du myocarde, artérite, embolie pulmonaire.

RISQUE CIBLE	PRECISIONS	CONDUITE A TENIR (CAT) ET CONTRE-INDICATION (CI)	CODES	Libellés INLOG	durée CI	Commentaire possible	type de commentaire
Décompensation d'une affection neurologique	Antécédent d'accident vasculaire cérébral, épisodes répétés de syncope	CI permanente	XXXX	Maladie chronique non infect.	Permanente modifiable	OUI	Diagnostic
	Antécédent de convulsion et épilepsie	CI permanente sauf antécédents de convulsions infantiles Pour épilepsie traitée : CI de 3 ans après l'arrêt du traitement en l'absence de crise	XXXX	Epilepsie	Permanente modifiable	NON	

R1 / PRL / DC / PR / 009

15/45

R1 &gt; Mettre à disposition des PSL

MISE EN ŒUVRE DES CRITÈRES DE SÉLECTION DES DONNEURS DE SANG

Version N°1 du 14/04/2009 &gt; Applicable au 19/04/2009

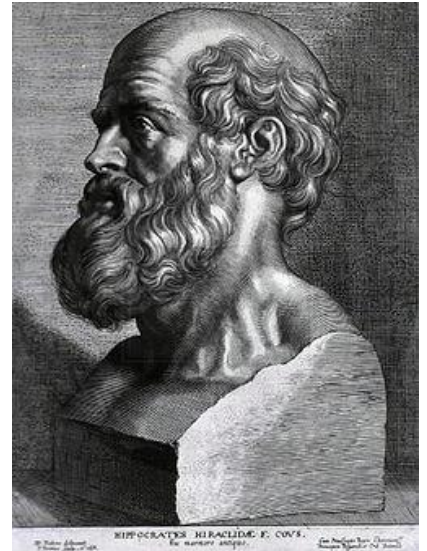
ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG – 20, Avenue du Stade de France – 93218 La Plaine Saint-Denis Cedex

## 9. SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*



*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*